

Anal. Real Acad. Nac. Farm., 2005, 71: 905-947

Sesiones

Nuevas aproximaciones para el tratamiento de las enfermedades cardiovasculares

JUAN TAMARGO

Académico de Número de la Real Academia Nacional de Farmacia

En los países occidentales, las enfermedades cardiovasculares (hipertensión arterial, cardiopatía isquémica, ictus, taquiarritmias, insuficiencia cardíaca) representan la principal causa de mortalidad (Fig. 1).

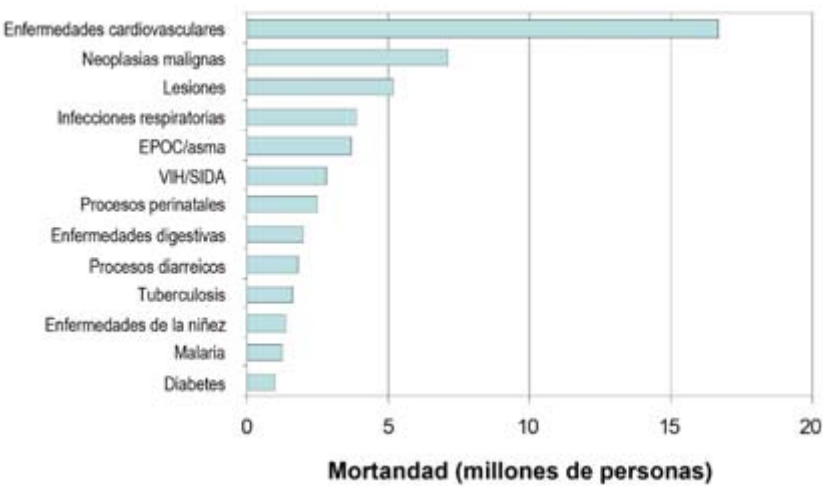


FIGURA 1. Mortalidad global producida por distintas enfermedades en el año 2002. Tomado del Informe de la OMS (World Health Organization. *The World Health Report 2003: Shaping the Future*. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2003). EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

En España, las enfermedades cardiovasculares fueron responsables el año 2000 de 156.422 fallecimientos, lo que equivale a decir que es casi el 38,5% de las defunciones, duplicando casi los producidos por la segunda causa de mortalidad, el cáncer. En la actualidad, la hipertensión es la enfermedad cardiovascular más prevalente (más de 7 millones de españoles la padecen), la insuficiencia cardíaca representa la primera causa de hospitalización en pacientes de más de sesenta y cinco años y el ictus es la primera causa de muerte en la mujer y la segunda causa de incapacidad permanente. Esta alta prevalencia, que es de prever que siga aumentando en un futuro inmediato como consecuencia del aumento progresivo de los factores de riesgo (obesidad, diabetes, hipercolesterolemia, hipertensión) y de las expectativas de vida de la población, conlleva una alta morbilidad y unos elevados gastos económicos, razones que explican el gran interés por desarrollar nuevas estrategias terapéuticas, más eficaces y seguras que las actualmente disponibles.

En este capítulo centraremos nuestra atención en cinco recientes avances en el desarrollo de fármacos cardiovasculares: a) el tratamiento de las hiperlipidemias, analizando los efectos pleiotrópicos de las estatinas que permiten reducir la morbilidad cardiovascular, así como los nuevos fármacos en desarrollo; b) la eplerenona, un bloqueante de los receptores para mineralocorticoides, que utilizada como herramienta de trabajo, ha permitido confirmar que la aldosterona no sólo regula las células epiteliales renales o digestivas, sino que juega un importante papel en los procesos de hipertrofia, fibrosis e inflamación cardiovascular; c) el abordaje de la fibrilación auricular, como paradigma de la nueva forma de enfrentarnos a las arritmias cardíacas; d) el levosimendán, una nueva forma de incrementar la contractilidad cardíaca y de abordar la insuficiencia cardíaca aguda o crónica descompensada y e) la utilización de «stent», es decir, de prótesis metálicas endovasculares que se colocan en un vaso previamente estenosado con el objetivo de mantener el vaso dilatado para que permita un flujo sanguíneo adecuado.

TRATAMIENTO DE LAS DISLIPEMIAS

Las alteraciones del metabolismo lipídico que cursan con un aumento de los niveles plasmáticos de colesterol y/o de triglicéridos afectan a más del 18% de la población de entre 35-65 años. Estudios epidemiológicos han demostrado que el aumento de los niveles plasmáticos de colesterol total y del transportado por las lipoproteínas de baja densidad (LDL-C) conduce a la aparición de arteriosclerosis y sus complicaciones (cardiopatía isquémica, accidentes cerebrovasculares, vasculopatías periféricas). Por el contrario, el aumento del colesterol transportado por las lipoproteínas de alta densidad (HDL-C) reduce la incidencia de cardiopatía isquémica, observándose que unos niveles bajos de HDL-C son el factor de riesgo más frecuente en pacientes que presentan signos de cardiopatía isquémica prematura. Por otro lado, la reducción de los niveles elevados de LDL-C retrasa la progresión e incluso reduce el tamaño de la placa de ateroma y se acompaña de una reducción en la incidencia de cardiopatía isquémica y en la mortalidad coronaria. Por tanto, el control de las dislipemias es de crucial interés en la prevención primaria y secundaria de la aterosclerosis y sus complicaciones, que representan la primera causa de muerte en nuestra sociedad.

El *tratamiento farmacológico* de las dislipemias se realiza utilizando fármacos que disminuyen los niveles plasmáticos de: a) colesterol, por inhibir su síntesis hepática [inhibidores de la 3-hidroxi-3-etilglutaril coenzima A (HMG-CoA) reductasa o estatinas] o su absorción digestiva [resinas: (colestiramina, colestipol, filicol), ezetimiba], y b) los triglicéridos, por aumentar su metabolismo y el de las lipoproteínas de muy baja densidad-VLDL (fibratos, ácido nicotínico).

TRATAMIENTO DE LAS HIPERLIPIDEMIAS

1. Inhibidores de la HMG-COA reductasa (estatinas)

El colesterol forma parte de la membrana celular y es el punto de partida para la síntesis de ácidos biliares y de hormonas esteroideas en las glándulas suprarrenales y las gónadas. Aproximadamente el

80% del colesterol endógeno se sintetiza en el organismo, principalmente en el hígado, a partir de la acetil coenzima A, siendo la enzima limitante de la síntesis la HMG-CoA reductasa, localizada en la superficie de la membrana del retículo endoplásmico, que convierte el 3-hidroxi-3-metil-glutaril coenzima A en ácido mevalónico (Fig. 2).

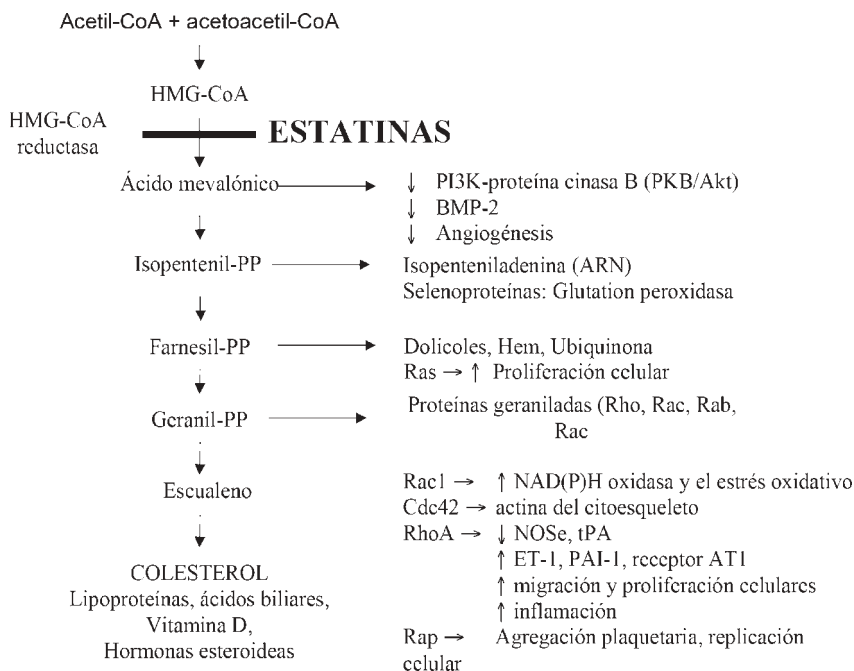


FIGURA 2. Vía de síntesis del colesterol e intermediarios isoprenoides. BMP: proteína morfogénica ósea tipo 2. HMG-CoA reductasa: 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A reductasa. Ver abreviaturas en el texto.

Las estatinas producen una inhibición potente (constante de inhibición o K_i en el rango nanomolar), competitiva y reversible de la HMG-CoA reductasa. Disponemos de dos grandes grupos de estatinas: naturales (lovastatina, simvastatina y pravastatina) y sintéticas (fluvastatina, atorvastatina y cerivastatina). Lovastatina y simvastatina son hidrolizadas, en el intestino y el hígado, en sus correspondientes β -hidroxiácidos activos, por lo que se pueden considerar como profármacos. La pravastatina es la más hidrofílica y la simvastatina la más lipofílica; sin embargo, la pravastatina es internalizada

por los hepatocitos a través de mecanismos activos de transporte, lo que explica que su capacidad para inhibir la síntesis de colesterol sea similar a la de otras estatinas. Por ello, no parece que las diferencias en liposolubilidad puedan traducirse en cambios en la potencia hipocolesterolemizante.

Mecanismo de acción

Las estatinas inhiben la HMG-CoA reductasa, disminuyendo la síntesis de colesterol. Las células responden a la reducción de los niveles celulares de colesterol libre aumentando la expresión de los genes que codifican la HMG-CoA reductasa y activando diversos factores de transcripción, denominados proteínas de los elementos de unión reguladores de esterol (SREBP); esta activación conlleva su translocación desde la membrana al núcleo celular, donde estimulan la síntesis de receptores para las LDL. Estos receptores, que reconocen a las apolipoproteínas (Apo) B-100 y E, aumentan la captación celular, particularmente por los hepatocitos, del colesterol contenido en las LDL y en sus precursores circulantes (VLDL y lipoproteínas de densidad intermedia-IDL). El resultado es una disminución de los niveles plasmáticos de LDL-C que, a la vez, proporciona a la célula colesterol suficiente para sintetizar membranas celulares, hormonas esteroideas y ácidos biliares. Esto explica porqué las estatinas no producen efectos indeseables a nivel adrenal y gonadal.

Efecto sobre las lipoproteínas plasmáticas

Las estatinas producen una reducción dosis-dependiente de los niveles plasmáticos de LDL-C (20-65%), colesterol total (20-48%) y triglicéridos (5-20%) y aumentan los de HDL-C (5-15%), pero no modifican los niveles de lipoproteína a [Lp(a)]. Las estatinas disminuyen las concentraciones plasmáticas de LDL por reducir la síntesis y secreción hepática de VLDL y aumentar el catabolismo de los precursores de las LDL (VLDL e IDL). Por otro lado, dado que tanto las VLDL como las IDL presentan apoE en su superficie, el aumento de receptores para las LDL, que reconocen las Apo-E producido por las estatinas aumentaría el aclaramiento de estos pre-

cursores. Las estatinas también inhiben la síntesis hepática de las ApoB-100 (que representan un 95% del contenido proteico de las LDL), C-II, C-III y E y aumentan los niveles plasmáticos de las Apo-A-I y A-II, que representan hasta el 80% del contenido proteico de las HDL. Estos cambios hacen que las LDL sean menos susceptibles a la oxidación, disminuyendo los niveles de LDL oxidadas (LDLox) a nivel de la placa de ateroma. Las estatinas también inhiben la actividad de la glicoproteína que transporta el colesterol esterificado (CEPT) desde las HDL a las lipoproteínas que contienen Apo-B; de hecho, una variante del gen que codifica esta enzima permite predecir el beneficio de las estatinas en varones con cardiopatía isquémica. En estudios comparativos, se ha demostrado que atorvastatina reduce LDL y triglicéridos más que las restantes estatinas; a su vez, simvastatina y lovastatina son más potentes que pravastatina y fluvastatina.

Las estatinas reducen los niveles plasmáticos de triglicéridos cuando éstos superan los 250 mg/dl, siendo más evidente esta reducción cuando se utilizan las dosis más altas (80 mg/día) de atorvastatina y simvastatina. Sin embargo, cuando los niveles de triglicéridos son < 250 mg/dl, la reducción no supera el 25%. Las estatinas aumentan los niveles plasmáticos de HDL-C en pacientes con niveles altos de LDL-C y normales de HDL-C (40-50 mg/dl en varones y 40-60 mg/dl en mujeres), pero parecen existir diferencias en la capacidad de las distintas estatinas para aumentar los niveles plasmáticos de HDL-C en pacientes con niveles bajos basales (< 35 mg/dl).

Efectos pleiotrópicos de las estatinas

Diversas evidencias han sugerido que la reducción de la morbi-mortalidad cardiovascular producida por las estatinas podría ser consecuencia de diversas acciones independientes de la reducción de los niveles plasmáticos de LDL-C:

- El beneficio clínico observado es independiente de los niveles basales o del grado de reducción de las LDL-C y superiores a los que se observan con otros hipolipemiantes, que producen una reducción similar del LDL-C.

- En pacientes con niveles normales de LDL-C, las estatinas producen una reducción de los episodios coronarios similar a la observada en pacientes con hipercolesterolemia.
- En estudios angiográficos, las estatinas reducen los episodios coronarios a pesar de los mínimos cambios observados en las dimensiones de la placa.

Estos hallazgos han llevado a proponer que las estatinas exhiben acciones independientes de la reducción de los niveles plasmáticos de LDL-C (acciones *pleiotrópicas*), que se resumen en la Tabla 1. Estas acciones son debidas a que el bloqueo de la HMG-CoA reductasa disminuye la síntesis de diversos isoprenoides, como el isopentenil pirofosfato (presente en algunos ARN de transferencia), el geranil pirofosfato y el farnesil pirofosfato (Fig. 2). Estos dos últimos regulan la isoprenilación de dolicoles (participan en la síntesis de glipoproteínas), ubiquinona y hemo A (participa en la cadena transportadora de electrones y en la fosforilación oxidativa mitocondrial) y de diversas proteínas de señalización intracelulares (p.ej., proteínas G de pequeño tamaño, Rho A, Ras, Rac1 y Cdc42) necesarias para la proliferación y diferenciación celulares, la expresión génica, el ensamblaje del citoesqueleto, el transporte de lípidos y proteínas y la fibrinólisis. La isoprenilación de Rho determina su localización subcelular; las estatinas inhiben la prenilación y translocación de las proteínas Rho/Ras, lo que conlleva cambios en el citoesqueleto, disminuye la proliferación y migración celulares y aumenta la expresión de la óxido nítrico sintasa endotelial (eNOS). Además, el ácido mevalónico regula la vía de la fosfatidil-inositol-3-cinasa (PI3K)-proteína cinasa B (PKB/Akt), la proteína morfogénica del hueso tipo 2 (BMP-2) y la angiogénesis.

TABLA 1. *Acciones pleiotrópicas de las estatinas*

-
- | | |
|----|--|
| 1. | Revierten la disfunción endotelial |
| ▪ | ↑ la expresión de la eNOS y la liberación de NO |
| ▪ | ↓ las LDL, la actividad de NADPH y la producción de radicales libres |
| ▪ | ↓ la degradación del NO por radicales superóxido |
| ▪ | ↑ las células progenitoras endoteliales derivadas de la médula ósea |
-

TABLA 1. *Acciones pleiotrópicas de las estatinas (cont.)*

-
2. Acciones a nivel de las células musculares lisas vasculares (CMLV)
 - ↓ la proliferación y migración
 - ↑ la apoptosis de las CMLV
 - ↓ la expresión y actividad de los receptores AT1
 - ↓ la actividad de NADPH y la síntesis de radicales libres
 3. Acciones antiinflamatorias a nivel de la placa de ateroma
 - ↓ la adhesión de leucocitos y la quimiotaxis de neutrófilos y monocitos
 - ↓ la actividad del NF-κB
 - ↓ la expresión de citocinas, quimiocinas, moléculas de adhesión y metaloproteinasas (MMP-1, 2, 3 y 9)
 - ↓ el acúmulo, activación y proliferación de macrófagos
 - ↓ los niveles de marcadores inflamatorios (PCR)
 4. Acciones antihipertensivas
 - ↓ la síntesis de endotelina-1 y la expresión de receptores AT1
 - ↓ la actividad de la ECA y la expresión de los receptores AT1
 - Reverten la disfunción endotelial (ver 1)
 5. Acciones antiaterogénicas:
 - ↓ la síntesis de LDL y el acúmulo de LDLox y macrófagos en la placa
 6. Acciones antitrombogénicas:
 - ↓ la agregación plaquetaria y la síntesis de tromboxano A2
 - ↓ la expresión del factor tisular y PAI-1
 - ↑ la expresión de tPA
 - ↓ los niveles plasmáticos de fibrinógeno y la viscosidad sanguínea
 7. Acciones inmunomoduladoras
 - ↓ la activación de linfocitos B y la proliferación de linfocitos T
 - ↓ la migración linfocitaria
 - ↓ la conversión de linfocitos T_{h1} en T_{h2} inducida por citocinas
 - ↓ la expresión del complejo mayor de histocompatibilidad de clase II
-

CMLV: células musculares lisas vasculares. ECA: enzima de conversión de la angiotensina II. eNOS: óxido nítrico sintasa endotelial. LDLox: LDL oxidadas. NF-κβ: factor nuclear κB. PAI-1: inhibidor del activador del plasminógeno. PCR: proteína C reactiva. tPA: activador tisular del plasminógeno. Th: linfocito T-CD⁴⁺ o helper.

A continuación analizaremos los efectos pleiotrópicos de las estatinas.

Efectos sobre la función endotelial. La hipercolesterolemia y las LDLox disminuyen la expresión de la NOS3 y la liberación de NO

por las células endoteliales y aumentan la actividad de la NADPH oxidasa (que incrementa la producción de radical superóxido) y de dimetilarginina, que aceleran la inactivación del NO. La NOS3 se encuentra en invaginaciones de la membrana celular (caveolae) unida a la caveolina-1, que inhibe su actividad y cuya actividad aumenta las LDLox. Por tanto, en los pacientes hipercolesterolémicos disminuye la vasodilatación endotelio-dependiente inducida por la acetilcolina (*disfunción endotelial*) y las acciones del NO (vasodilatadoras, antiagregantes plaquetarias y antiproliferativas).

Las estatinas normalizan la disfunción endotelial y la respuesta vasodilatadora a la acetilcolina y aumentan la perfusión de los segmentos isquémicos coronarios; estos efectos aparecen antes de que disminuyan los niveles de LDL-C e incluso en pacientes normocolesterolémicos. La mejoría de la disfunción endotelial se debe a que: a) disminuyen los niveles de LDLox y aumentan la expresión de la NOS3 y la liberación de NO por las células endoteliales; b) inhiben la prenilación de la RhoA y su translocación a la membrana donde inhibe la activación de la NOS3; c) activan la serina/treonina cinasa Akt en las células endoteliales, que fosforila y activa la NOS3; d) disminuyen la expresión de la caveolina-1, aumentando la actividad de la NOS3.

Por otro lado, las estatinas actúan como antioxidantes y barredores de radicales libres, que disminuyen la actividad de la NADPH oxidasa (ya que previenen la prenilación de la p21rac, que participa en la activación de la enzima) y la formación de LDLox y de radical superóxido. Por tanto, las estatinas aumentan la actividad del NO no sólo por estimular su síntesis, sino también por impedir su degradación.

Las estatinas reducen la oxidación de las LDL porque: a) reducen el contenido de ácidos grasos y de colesterol, es decir, la cantidad de sustrato disponible para la oxidación; b) disminuyen la producción celular de oxígeno; c) se unen a la fracción fosfolipídica de las LDL y previenen la difusión de los radicales libres generados en el interior de las lipoproteínas en condiciones de estrés oxidativo, y d) algunas estatinas (atorvastatina, fluvastatina) producen metabolitos que presentan una potente acción antioxidante, que previene la oxidación de las LDL. La inhibición de la oxidación de las LDL dismi-

nuye la formación de células espumosas y el acúmulo de colesterol a nivel de la placa.

Efectos sobre los componentes de la placa de ateroma y el proceso inflamatorio. Las LDLox representan un potente estímulo proinflamatorio a nivel de la placa de ateroma. La adhesión de los monocitos al endotelio alterado y su posterior migración transendotelial es uno de los primeros pasos en la formación de la placa de ateroma. Las moléculas de adhesión (intercelular: ICAM-1, vascular: VCAM-1, integrina CD11b/CD18 y selectinas E, L y P) actúan conjuntamente con las quimiocinas generadas por el endotelio, las células musculares lisas y los monocitos (p.ej., interleucina-8, proteínas quimiotácticas de monocitos-MCP-1 y granulocitos-GCP, proteína inflamatoria de los macrófagos MIP-1 α , leucotrieno B₄, RANTES) para atraer más monocitos y células T a la pared arterial. A su vez, la activación del factor nuclear kappa B (NF- κ B) producida por las LDLox en los macrófagos activados y en las células musculares lisas vasculares aumenta la expresión de la integrina CD40/CD40 que, a su vez, activa diversas citocinas proinflamatorias [factor de necrosis tumoral-TNF α , interleucinas-IL, interferón γ , factor estimulante de colonias de macrófagos (M-CSF)], moléculas de adhesión y quimiocinas necesarias para la migración de leucocitos y macrófagos. Los macrófagos, además, juegan un importante papel en la estabilidad de la placa de ateroma, ya que liberan metaloproteinasas [MMP 1 (colagenasa), 3 (estromelisin) y 9 (gelatinasa)], que degradan la matriz extracelular y destruyen la capa fibrosa, facilitando la rotura de las placas y la aparición de síndromes coronarios agudos (angina inestable, infarto de miocardio). Es decir, que el proceso inflamatorio facilita el desarrollo de placas con un gran núcleo graso, un marcado número de macrófagos y una pobre cápsula fibrosa son las que presentan un mayor riesgo de ruptura y de trombosis.

Las estatinas estabilizan la placa de ateroma porque inhiben: a) la interacción leucocitos-células endoteliales, la expresión de moléculas de adhesión por células endoteliales y musculares lisas vasculares y monocitos y la entrada de éstos al subendotelio; b) el acúmulo de macrófagos y linfocitos T y la activación del NF- κ B, así como la expresión de las MMP-1 y 3, a la vez que aumentan el contenido de colágeno intersticial; c) la oxidación de las LDL, su capta-

ción por los receptores barredores de los macrófagos (CD36, A1 y LOX-1) y el acúmulo de ésteres de colesterol en los macrófagos de la placa; d) la proliferación y migración de las células musculares lisas vasculares; e) la expresión de citocinas, quimiocinas y factores de crecimiento por las células endoteliales, musculares lisas y monocitos, y f) los niveles plasmáticos de diversos marcadores inflamatorios (proteína C reactiva-PCR, selectina P, IL-6, TNF α , ICAM-1). En pacientes con estenosis carotídea, el tratamiento con pravastatina (40 mg/día) durante tres meses antes de la endarterectomía reducía el contenido lipídico, de LDLox, macrófagos y células T en las placas; éstas, además, presentaban un mayor contenido de colágeno, una reducción en los niveles de MMP-2 y un incremento en los niveles del inhibidor de las MMP-1 y MMP-9. Todos estos efectos explican porqué las estatinas aumentan la estabilidad de la placa y reducen la incidencia de síndromes coronarios agudos.

Efectos sobre la proliferación, migración y apoptosis de miocitos. Las estatinas inhiben la proliferación y migración de las células musculares lisas vasculares y aumentan su apoptosis, efectos atribuidos a la inhibición de Rho, que aumenta los niveles de diversos inhibidores de cinasas dependientes de ciclinas (p21^{Waf1}, p27^{Kip1}) e inhibe la síntesis de ADN. Estas acciones explican porqué las estatinas disminuyen la restenosis posangioplastia, la oclusión de injertos vasculares o la vasculopatía postransplante.

Acciones antitrombóticas. Las LDLox aumentan la agregación plaquetaria, un efecto que podría atribuirse a cambios en el contenido de colesterol de la membrana plaquetaria, que alterarían su fluidez y a un aumento en la densidad de receptores α_2 -adrenérgicos y en la [Ca] intraplaquetaria. Por otro lado, en pacientes hipercolesterolémicos aumentan los niveles del inhibidor del activador del plasminógeno (PAI-1), factor tisular y fibrinógeno y disminuyen los del activador tisular del plasminógeno (tPA). Todos estos cambios aumentan el potencial trombogénico de la placa, disminuyen la fibrinólisis y facilitan la formación del trombo oclusivo.

Las estatinas inhiben la agregación plaquetaria producida por ADP, colágeno y fibrinógeno y la producción plaquetaria de tromboxano A2 (TXA2) y potencian las acciones antiagregantes del NO, quizá por inducir cambios en el contenido de colesterol en la mem-

brana plaquetaria, aumentar el cotransporte Na/H o por sus propiedades antioxidantes; de hecho, las estatinas disminuyen los niveles de LDLox y 8-epi-prostaglandina I2, dos potentes activadores de la agregación plaquetaria. Además, las estatinas disminuyen los niveles de fibrinógeno, la viscosidad sanguínea y la expresión de factor tisular y aumentan la fibrinólisis, ya que reducen la expresión y los niveles plasmáticos de PAI-1 y aumentan la expresión de tPA por las células endoteliales. Estos efectos pueden bloquearse por el geranil pirofosfato.

Acciones protectoras cardiovasculares. Las estatinas reducen la presión arterial, un efecto que podría explicarse por su capacidad para: a) disminuir los niveles plasmáticos de endotelina-1 y la expresión de ARN mensajero de la pre-proendotelina-1 en las células endoteliales; b) inhibir la hipertrofia-hiperplasia y aumentar la apoptosis de las células musculares lisas vasculares; c) aumentar la liberación de NO, y d) modular la actividad del sistema renina-angiotensina tisular. La angiotensina II (AII) estimula la actividad de la NADPH y la producción de radicales libres por las células musculares lisas vasculares, aumentando la degradación del NO; en pacientes hipercolesterolémicos aumenta la expresión de los receptores AT1 y la infusión de AII produce mayores respuestas hipertensivas que en los normocolesterolémicos. Las estatinas reducen la actividad de la enzima de conversión, revierten la activación de la vía de las cinasas activadas por mitógenos y del NF- κ B producida por la AII y normalizan la densidad de receptores AT1 y la respuesta presora inducida por la AII. Las estatinas ejercen un efecto cardioprotector en modelos animales de isquemia-reperfusión coronaria, producen la regresión de la hipertrofia y la fibrosis ventricular inducidas por la AII, a la vez que mejoran la función sistólica/diastólica ventricular y disminuyen la incidencia y las hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca en pacientes con cardiopatía isquémica.

Efectos sobre la angiogénesis. A dosis bajas, las estatinas podrían aumentar la proliferación, migración y diferenciación de las células endoteliales y promover neovascularización del miocardio isquémico al movilizar células progenitoras endoteliales desde la médula ósea. En pacientes con angina crónica estable, el tratamiento durante cuatro semanas con atorvastatina (40 mg/día) triplicaba las células progenitoras y aumentaba la migración de éstas inducida

por el factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF). Tras un episodio isquémico, las células progenitoras endoteliales se localizan en los puntos de neovascularización y se diferencian en células endoteliales *in situ*, lo que podría significar un nuevo concepto en el tratamiento de la enfermedad coronaria. Estos efectos están mediados a través de la activación de la vía PI3K/Akt. Sin embargo, a dosis altas, las estatinas pueden inhibir estos procesos y la liberación de VEGF y aumentar la apoptosis de las células endoteliales. En un modelo murino de infarto de miocardio (IM) la movilización de células progenitoras endoteliales reducía el área de necrosis y la mortalidad y mejoraba la función ventricular.

Acciones antiarrítmicas. En pacientes con fibrilación auricular, las estatinas facilitan el mantenimiento del ritmo sinusal y previenen las recurrencias. En pacientes con cardiopatía isquémica este efecto es independiente de cambios en los niveles plasmáticos de LDL-C, ya que no se observa con otros hipolipemiantes (fibratos, probucol). El efecto antiarrítmico de las estatinas ha sido atribuido a su capacidad para prevenir la progresión de la placa coronaria y a sus acciones antiinflamatorias, antiproliferativas y antioxidantes.

Immunomodulación. En pacientes sometidos a trasplante cardíaco, la asociación de estatinas al tratamiento antirechazo (ciclosporina, prednisona, azatioprina), aumenta la supervivencia y reduce la frecuencia de rechazos y la incidencia de coronariopatía acelerada. Atorvastatina, lovastatina y pravastatina disminuyen el complejo mayor de histocompatibilidad tipo-II (MHC-II) inducido por el interferon- γ en macrófagos y células endoteliales, comportándose como represores de la activación de los linfocitos T.

Usos clínicos

Las estatinas son los fármacos más efectivos y mejor tolerados en pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigótica o poligénica y en los de alto riesgo (con IM, diabetes o síndrome nefrótico). Sin embargo, no son efectivos en pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigótica, en los que ambos alelos del gen que codifica el receptor de las LDL son disfuncionales o con hipertriglice-

ridemia grave. En hiperlipidemias combinadas pueden asociarse dosis bajas de estatinas con fibratos o ácido nicotínico.

Estudios de prevención primaria y secundaria. En 14 estudios randomizados, que incluían 90.056 pacientes, cuatro de prevención primaria [en pacientes hipercolesterolémicos (WOSCOPS), normo-colesterolémicos con cifras bajas de HDL-C (AFCAPS/TexCAPS), hipertensos (HPS) y ancianos (PROSPER)] y 10 de prevención secundaria en pacientes coronarios (GISSI-P, CARE, 4S, LIPID, Pot-CAGB, LIPS, ALERT, ASCOT, ALLHAT) o diabéticos (CARDS), las estatinas reducían significativamente la mortalidad coronaria, la necesidad de revascularización coronaria, la incidencia de ictus fatal o no y la mortalidad total y vascular. Más aún se pudo demostrar que producían una reducción del 12% en la mortalidad por cualquier causa por mmol/L de reducción de LDL-C. Estos efectos eran independientes de la edad y sexo del paciente, de los niveles basales de LDL-C y de la presencia o no de hipertensión arterial, diabetes o vasculopatía coronaria, cerebral o periférica, pero eran más evidentes en los fumadores. En estudios de prevención secundaria realizados en pacientes con hipercolesterolemia y cardiopatía isquémica (CARE, 4S, HPS, LIPID, LIPS, GREACE), las estatinas retrasan la progresión e incluso inducen la regresión de las lesiones arterioscleróticas coronarias y reducen la mortalidad total, las revascularizaciones coronarias y la incidencia de ictus. En pacientes con síndromes coronarios agudos (angina inestable o IM sin onda Q), la atorvastatina reduce el objetivo compuesto de muerte total, IM, angina inestable que requiere rehospitalización, revascularización e ictus. Es importante señalar que estos efectos se producen sin que se haya podido constatar un aumento en la incidencia de cáncer o en la mortalidad total o no cardiovascular.

Dos meta-análisis de ensayos clínicos realizados en más de 70.000 pacientes demostró que las estatinas disminuyen la incidencia de ictus no fatal (21%) y no aumentan la de ictus hemorrágico, lo que se ha atribuido a la mejoría de la disfunción endotelial y a sus acciones antiagregantes, antiinflamatorias y profibrinolíticas. Además, se pudo calcular que: a) una reducción en los niveles de LDL-C del 10% disminuía el riesgo de ictus en un 15,6% y el cociente grosor íntima/media carotídea en un 0,73%/año. Las estatinas también retrasan la progresión de la estenosis carotídea en pacientes sin historia previa

de episodios cardíacos y cerebrovasculares y disminuyen el cociente íntima-media de la carótida en pacientes con hipercolesterolemia o cardiopatía isquémica. Igualmente, reducen el cociente íntima-media en la arteria femoral de los pacientes con cardiopatía isquémica y mejoran la sintomatología en los que presentan claudicación intermitente.

Recientemente, diversos estudios (REVERSAL, ASCOT, HPS, GREACE, PROVE IT) han demostrado que no existe un nivel umbral a partir del cual una reducción de los niveles de LDL-C no disminuya los eventos cardiovasculares y que en los pacientes de alto riesgo se deberían reducir las cifras de LDL-C hasta valores ≤ 70 mg/dL (1,81 mM/L), utilizando para ello estatinas asociadas a otros hipolipemiantes, como la ezetimiba.

2. Ezetimiba

En condiciones normales, el colesterol intestinal procede en un 35% de la dieta y el 65% restante de los ácidos biliares sintetizados en el hígado y eliminados por vía biliar. La *ezetimiba*, cuya estructura se muestra en la Figura 3, se acumula y actúa a nivel de la superficie de las células de cepillo intestinales, inhibiendo a este nivel el transportador del colesterol codificado por el gen NPC1L1 (Niemann-Pick C1 Like 1) (Fig. 4).

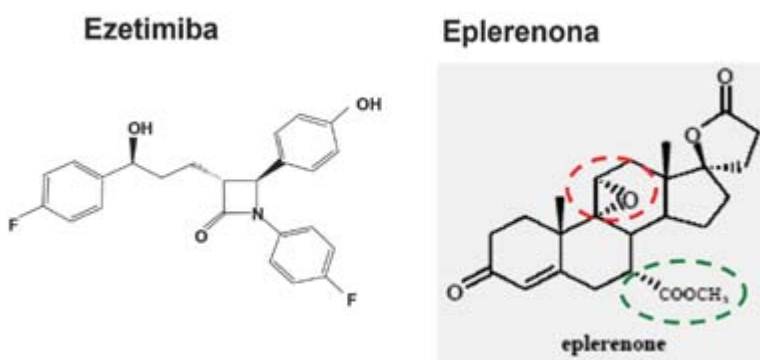


FIGURA 3. Estructura química de ezetimiba y eplerenona.

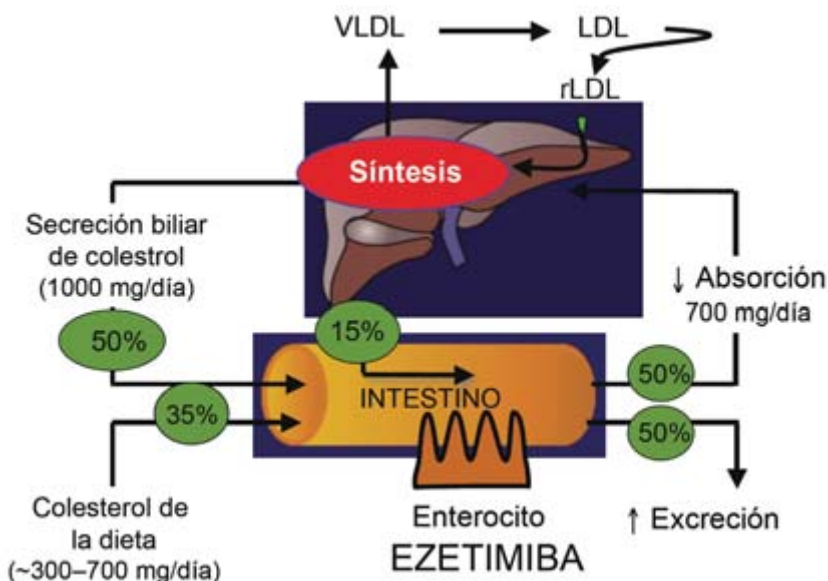


FIGURA 4. Mecanismo de acción de la ezetimiba. Lipoproteínas de muy baja (VLDL) y baja densidad (LDL). rLDL: receptores para las LDL.

Como consecuencia, en pacientes con hipercolesterolemia, la ezetimiba inhibe en un 59% la absorción de colesterol, tanto de origen exógeno-dieta como endógeno-biliar, cuya excreción fecal aumenta; sin embargo, no modifica la absorción de vitaminas liposolubles o de triglicéridos. Como consecuencia de esta menor reabsorción de colesterol, en los hepatocitos aumenta la expresión de receptores para las LDL, lo que reduce los niveles plasmáticos de LDL-C (15-20%) y la expresión de la HMG-CoA reductasa, con lo que el organismo intenta compensar el colesterol excretado por heces. Este aumento es la base de la asociación de ezetimiba con estatinas, que produce una reducción adicional del 17-21% en los niveles de LDL-C sobre el efecto producido por dosis altas de éstas (40-80 mg/día). Más aún, la asociación de ezetimiba (10 mg) con la dosis más baja de una estatina permite alcanzar una reducción similar a la conseguida a las dosis más altas de la estatina, lo que se traduce en una mejor tolerancia, ya que las reacciones adversas de las estatinas son dosis-dependientes. En la actualidad esta asociación de ezetimiba y estatinas representa una alternativa en pacientes con hipercolesterolemia heterozigótica, familiar o no, que no responde a estatinas o en la que están contraindicadas.

das. Además, a diferencia de las estatinas, la ezetimiba es efectiva en pacientes con hipercolesterolemia homocigótica familiar y con sitosterolemia homocigótica, enfermedad asociada a una mutación recesiva de los genes ABCG5 o ABCG8, que impide la excreción intestinal de los esteroides vegetales que se ingieren con la dieta (sitosterol y campesterol).

3. Nuevas perspectivas en el tratamiento de las hiperlipidemias

A pesar de la probada eficacia del tratamiento hipolipemiante, casi un 80% de los pacientes con cardiopatía isquémica no alcanzan las cifras de LDL-C recomendadas en las Guías internacionales (< 100 mg/dL). Por ello, es necesario desarrollar nuevos fármacos hipolipemiantes que permitan un mejor control del paciente (Tabla 2).

TABLA 2. *Nuevas estrategias terapéuticas en el tratamiento de las hiperlipidemias*

-
1. Inhibidores de la síntesis de colesterol
 - Inhibidores de HMG CoA reductasa: pitavastatina
 - Inhibidores de escualeno sintasa y escualeno ciclasa
 2. Inhibir la absorción de colesterol a nivel intestinal:
 - Reducir la proteína microsomal transportadora de triglicéridos (MTP) y del ensamblaje de las VLDL: BMS-201030, BMS-201038, BMS-200150, BMS-212122, BAY-139952, CP-467688, CP-319340, R-103757, GW-328713
 - Inhibidores de la reabsorción de ácidos biliares: colestevlam
 - Inhibidores de la ACAT: avisimiba, CS-505, F-12511, F-1394, TS-892
 - Inhibidores de la lipasa hepática
 - Inhibidores del transporte de ácidos biliares en el íleon: S-8921
 3. Activar la lipoproteína lipasa: NO-1886
 4. Aumentar la síntesis de HDL: CI-1027, administración i.v. de HDL naciente o de Apo1
 5. Inhibidores de la CETP: torcetrapib, JTT-705, inmunización
 6. Aumentar la expresión de las enzimas implicadas en el transporte reverso de colesterol (LCAT, ABC-1, SR-AI, SR-B1 y ABCG1)
 7. Agonistas de los receptores nucleares activados por proliferadores de peroxisomas (PPAR α , β o γ)
-

ACAT: acil colesterol acil transferasa, CETP: proteína transportadora de ésteres de colesterol, LCAT: lecitina-colesterol-aciltransferasa.

Inhibidores de la síntesis de colesterol. En la actualidad, se desarrollan nuevas estatinas que producen una inhibición más potente y prolongada de la HMG-CoA reductasa hepática (hepática > muscular), una mayor reducción de las VLDL y un mayor aumento del HDL-C y que no se biotransformen a través del citocromo P450 con el fin de reducir el riesgo de interacciones medicamentosas. Este es el caso de la pitavastatina (NK-104).

Recientemente, se ha comercializado la asociación de lovastatina y ácido nicotínico (10-20 mg + 0,5-2 g), que reduce los niveles de LDL-C (43%), triglicéridos (42%) y apolipoproteína(a) (18%) y aumenta los de HDL-C (30%). Sin embargo, esta asociación produce hiperglucemia, enrojecimiento cutáneo y aumenta los niveles plasmáticos de transaminasas (< 1%).

Fármacos que inhiben la absorción digestiva de grasas. Esto se puede conseguir con fármacos que interfieren con: A) la *reabsorción intestinal de ácidos biliares o el transportador de ácidos biliares en el íleon* (IBAT). El colesevelam es un polímero que no se absorbe y, a diferencia de las resinas, no modifica la absorción de vitaminas o de anticoagulantes orales; combinado con estatinas presenta efectos aditivos para reducir los niveles de LDL-C. Presenta mejor tolerancia que las resinas, si bien produce estreñimiento y dispepsia. B) *La absorción intestinal del colesterol.* En ratones con un déficit de apoE, el FM-VP4, un análogo del fitostanol que inhibe un transportador Na⁺-dependiente situado en la superficie luminal de los enterocitos ileales, disminuye el peso corporal, los niveles de colesterol total (50-70%) y el desarrollo de lesiones arterioscleróticas. El 264W94 es un fármaco que reduce los niveles de LDL-C (8%) y aumenta los de HDL-C (5%) y triglicéridos (18%). C) *La proteína microsomal de transporte de triglicéridos* (MTP), que transfiere los triglicéridos hacia los quilomicrones y las VLDL nacientes; como resultado, disminuyen los niveles plasmáticos de triglicéridos y la producción de LDL a partir de las VLDL. D) *La actividad de la acil-CoA-colesterol-O-aciltransferasa* (ACAT), enzima localizada en el retículo endoplásmico rugoso y que cataliza la reesterificación del colesterol y ácidos grasos de cadena larga en ésteres de coleserol. La avasimiba es un inhibidor de la ACAT-1, isoforma que se encuentra en diversos tejidos, incluidos los macrófagos. En modelos animales,

reduce los niveles de triglicéridos y LDL-C (50%) y los de los ésteres de colesterol en los macrófagos y en las placas de ateroma, lo que podría estabilizar su progresión. Sin embargo, el contenido hepático de triglicéridos aumenta de forma dosis-dependiente hasta 2-7 veces y, en cualquier caso, los ratones que carecen de ACAT-1 no muestran una menor susceptibilidad al desarrollo de arteriosclerosis. La ACAT-2 se encuentra en el intestino y en el hígado, donde participa en la formación de los ésteres de colesterol y su inhibición debería reducir la producción de quilomicrones y VLDL.

Fármacos que aumentan los niveles de HDL-C. Las HDL eliminan el exceso de colesterol de las células, transportándolo hacia el hígado para eliminarlo por bilis. La reducción de los niveles de HDL-C se asocia a un aumento en la morbimortalidad cardiovascular y en los niveles de triglicéridos y partículas LDL pequeñas y densas, resistencia a la insulina, un estado proinflamatorio y protrombótico e hipertensión arterial. Por el contrario, los pacientes con hiperalfalipoproteinemia familiar, que cursa con elevaciones de HDL-C presentan una baja incidencia de cardiopatía isquémica y mayor longevidad. El HDL-C revierte la disfunción endotelial, estimula la producción de prostaciclina (que exhibe propiedades antiagregantes, vasodilatadoras y antimitogénicas) e inhibe la apoptosis de las células endoteliales, la agregación plaquetaria y la oxidación de las LDL. Además, en pacientes con síndromes coronarios agudos, la administración i.v. semanal de Apo A-I Milano recombinante durante cinco semanas reduce el volumen de las placas ateromatosas.

Estatinas, fibratos y ácido nicotínico aumentan discretamente el HDL-C (6-14%, 6-20% y 15-35%, respectivamente). Una posibilidad para aumentar los niveles de HDL-C es inhibir la glicoproteína que transporta los ésteres de colesterol (CETP) desde las HDL a las lipoproteínas ricas en triglicéridos (quilomicrones y VLDL) que contienen apo-B. La disminución de CETP se asocia a un marcado aumento en los niveles plasmáticos de HDL-C (> 89 mg/dL), mientras que en pacientes con diabetes tipo 2, el aumento de los niveles de CETP aumenta los eventos cardiovasculares y arteriosclerosis coronaria. La inhibición de la CETP con anticuerpos monoclonales, oligonucleótidos antisentido o fármacos (torcetrapib, JTT-705) aumenta los niveles de cHDL. En pacientes con niveles bajos de HDL-C (< 40 mg/

dL), torcetrapib reduce la actividad de la CETP, aumenta los niveles plasmáticos de HDL-C (45-106%) y disminuye los de LDL-C (10-42%). Resultados similares han sido observados con JTT-705.

Agonistas mixtos de los receptores activados por proliferador de peroxisomas tipo α y γ . Combinan los efectos hipolipemiantes de los fibratos y de los hipoglucemiantes de la familia de las tiazolidindionas (glitazonas), lo que les convierte en fármacos de interés en pacientes hiperlipidémicos y diabéticos, sean o no hipertensos.

Sobreexpresar los genes responsables del transporte inverso de colesterol. Ello puede conseguirse activando: a) la lecitina-colesterol acetiltransferasa (LCAT), que esterifica el grupo 3- β -hidroxi del colesterol en las HDL; el déficit familiar de LCAT cursa con hipertrigliceridemia y un déficit de HDL; b) Los receptores barredores localizados en los macrófagos (SR-AI) o en la membrana celular (SR- β 1); c) la proteína ABC A1, que transloca el colesterol libre desde la cara interna a la externa de la membrana celular, desde donde pasa a las HDL; d) la lipoproteína lipasa, enzima que hidroliza las lipoproteínas ricas en triglicéridos (VLDL y quilomicrones). La activación de esta enzima con NO-1886 reduce los niveles de triglicéridos, aumenta los de HDL-C y reduce las lesiones arterioscleróticas coronarias.

ANTAGONISTAS DE LA ALDOSTERONA

Clásicamente se pensaba que la aldosterona, el principal mineralocorticoide endógeno, se sintetizaba en la zona glomerulosa de la corteza adrenal. A este nivel, su síntesis y liberación no depende de la secreción de hormona adenocorticotropa (ACTH), sino que es regulada por la AII, que estimula los receptores AT1 de las células de la zona glomerulosa, y por los niveles plasmáticos de potasio; en menor medida, las catecolaminas, la serotonina, la endotelina-1 y el NO también aumentan la síntesis y liberación de aldosterona. Por el contrario, la síntesis de aldosterona es inhibida por la somatostatina, la heparina, los péptidos natriuréticos auriculares y la dopamina. Sin embargo, hoy sabemos que la aldosterona también se sintetiza

en otros muchos tejidos (corazón, cerebro, vasos, fibroblastos) en los que existen tanto receptores mineralocorticoideos como la aldosterona sintasa (CYP11B2) necesaria para su síntesis *in situ*. Por último, debemos señalar que los pacientes con hiperaldoosteronismo primario no sólo son hipertensos, sino que presentan una mayor incidencia de hipertrofia cardíaca, IM, retinopatías, proteinuria, fibrilación auricular y accidentes cerebrovasculares que la población hipertensa general. Ello confirma que la aldosterona aumenta la morbimortalidad cardiovascular.

Mecanismo de acción de la aldosterona

La aldosterona atraviesa la membrana celular de las células diana e interactúa con sus receptores intracitoplasmáticos, denominados receptores mineralocorticoideos (RM) tipo I (Fig. 5).

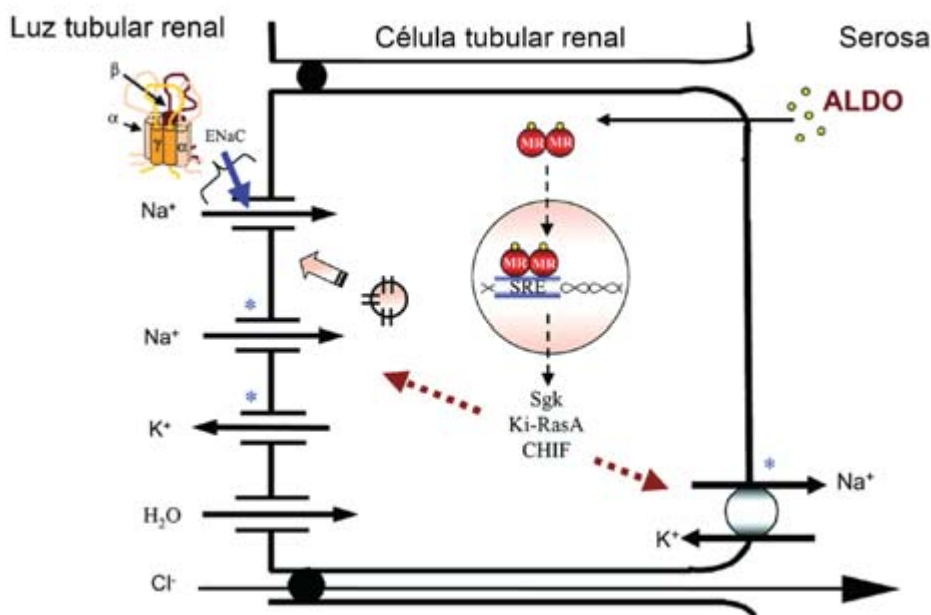


FIGURA 5. Acciones genómicas de la aldosterona en las células epiteliales renales.

La unión de la aldosterona a sus receptores forma un complejo hormona-receptor que se transloca al núcleo, donde interactúa con secuencias de ADN específicas, denominadas *elementos de respuesta a mineralocorticoides*, que estimulan o reprimen la transcripción génica de ARN mensajeros específicos que modulan la síntesis de determinadas proteínas. A nivel de las células de los túbulos contorneados distales y colectores renales, la aldosterona aumenta tanto la expresión de los canales de Na (ENaC o sensibles a amilorida) como la probabilidad de apertura de los mismos, lo que facilita la reabsorción tubular de Na. Además, aumenta la actividad de la ATPasa Na/K-dependiente de la membrana basolateral, lo que facilita el paso de Na hacia la circulación sistémica, y la actividad mitocondrial, con el consiguiente incremento en la producción celular de ATP. El aumento de la reabsorción de Na aumenta la negatividad en la luz tubular y facilita la eliminación urinaria de K e H (los efectos sobre la excreción de hidrogeniones tienen lugar fundamentalmente en las células intercalares). Estos efectos de la aldosterona están mediados a través de la inducción de dos cinasas, la serina-treonina cinasa (Sgk1) y la PI3K, la proteína Kirsten Ras, y del factor inducido por corticoides (CHIF).

En las células epiteliales del riñón, los efectos mediados a través de la estimulación de los RM tipo I requieren la modulación de la expresión génica y la síntesis de proteínas, por lo que aparecen con una latencia de 1-2 horas. Sin embargo, sabemos que determinadas acciones de la aldosterona son inmediatas (es decir, no genómicas), por lo que deben estar implicados otros mecanismos de acción que no son muy bien conocidos. Entre estos mecanismos no genómicos de la aldosterona están: a) la activación de la vía fosfolipasa C-proteína cinasa C; b) la unión de la aldosterona a RM modificados por diversas chaperonas; c) la activación de la vía de la proteína cinasa A, con el consiguiente aumento de los niveles intracitoplasmáticos de AMPc, y d) la posible activación de receptores específicos para la aldosterona distintos de los RM tipo I.

Antagonistas de la aldosterona

Aunque los inhibidores de la enzima de conversión (IECA) y los antagonistas de los receptores AT1 de la AII inhiben la liberación de

aldosterona al comienzo del tratamiento, se puede observar como al cabo de 2-3 meses los niveles de aldosterona recuperan sus valores basales. Este resultado no es ninguna sorpresa si tenemos presente que la liberación de la aldosterona está regulada por otros muchos factores independientes de la AII.

TABLA 3. *Comparación de la afinidad de espironolactona y eplerenona por los receptores de esteroides*

Receptor	Espironolactona (μM)	Eplerenona (μM)
Mineralocorticoide	0,002	0,081
Glucocorticoide	2,899	> 100
Andrógenos	0,013	4,827
Progesterona	2,619	> 100

Los valores se expresan como la concentración de fármaco necesaria para inhibir el 50% de la respuesta obtenida con 0,5 nM de aldosterona (receptor mineralocorticoide), 5 nM de dexametasona (receptor para los glucocorticoides) y 10 nM de dihidrotestosterona (receptor para los andrógenos) o como la concentración de fármaco que produce una activación del 50% de los receptores de progesterona. Tomada de Garthwaite y McMahon.

La espironolactona es un antagonista de la aldosterona que ha demostrado eficacia clínica para prevenir la hipopotasemia (inducida por diuréticos tiazídicos y del asa, anfotericina B o corticoides o presente en pacientes con síndrome nefrótico, diarrea, acidosis tubular) y en el tratamiento de ascitis, hipertensión arterial e insuficiencia cardíaca. Sin embargo, este fármaco produce una alta incidencia de reacciones adversas, algunas de las cuales son consecuencia de su gran afinidad por los receptores para andrógenos y progesterona (ginecomastia, mastodinia, impotencia y alteraciones en el ciclo menstrual), lo que se traduce en un mal seguimiento del tratamiento o en el abandono del mismo. Por todo lo anterior, es evidente que sería de gran interés disponer de fármacos que actuaran como antagonistas selectivos de los RM. Este es el caso de la eplerenona, un nuevo antagonista competitivo de los RM (Figura 3), que presenta alta afinidad por estos receptores y baja por los receptores estrogénicos y de progesterona (< 1% y 0,1% de la de la espironolactona) (Tabla 3), lo que se traduce en una menor incidencia

de ginecomastia (0,5%), impotencia (0,1%) e hiperpotasemia (3,4%) que con la espironolactona.

La eplerenona antagoniza las acciones deletéreas de la aldosterona. La aldosterona está implicada en la génesis de la disfunción endotelial, fibrosis, hipertrofia y remodelado cardíaco que aparecen en pacientes con hipertensión arterial, hipertrofia ventricular izquierda e insuficiencia cardíaca. En ratas unifrectomizadas que reciben sal en el agua de bebida (0,9%), la administración de aldosterona produce: a) lesiones cardíacas, caracterizadas por hipertensión arterial, una marcada fibrosis intersticial y perivascular, hipertrofia, áreas de necrosis e infiltrados de monocitos y macrófagos. Esta fibrosis intersticial y perivascular que deprime, respectivamente, la vasodilatación coronaria y la relajación ventricular, es debida a que la aldosterona estimula directamente la síntesis de colágeno en los fibroblastos cardíacos y disminuye la actividad de la colagenasa-1, una enzima implicada en la degradación del colágeno fibrilar del intersticio cardíaco; b) Proliferación neointimal, hipertrofia de la capa media y necrosis fibrinoide en la pared de las arteriolas coronarias; c) Alteraciones renales: proteinuria, esclerosis glomerular y vascular, necrosis fibrinoide, infiltración leucocitaria y lesiones tubulares; d) Aumenta la actividad de la NADPH oxidasa y la producción de radicales libres y la expresión de factores de crecimiento (TGF β) y de marcadores de la inflamación, tales como ciclooxigenasa-2, osteopontina, MCP-1, interleucina 6, proteína C reactiva y molécula de adhesión intracelular-1. Por último, en ratas hipertensas que desarrollan ictus espontáneamente (SPSHR), la aldosterona aumenta la incidencia de ictus, el desarrollo de problemas neurológicos y el tamaño del infarto cerebral, a la vez que acorta la supervivencia de los animales. Así pues, y a diferencia de lo que se creía, la aldosterona juega un importante papel en la patología cardiovascular (Fig. 6).

La eplerenona previene y/o revierte las acciones deletéreas de la aldosterona. Además, disminuye la presión arterial, siendo su acción independiente de la edad, sexo y raza del paciente. Esta acción antihipertensiva se acompaña de una reducción de la hipertrofia y fibrosis cardíacas. En ratas con IM, la eplerenona mejora la función ventricular, disminuyendo la presión y el volumen telediastólico del ventrículo izquierdo, así como el contenido de colágeno en el área infartada. La acción diurética de la eplerenona es escasa, ya que tan



FIGURA 6. *Papel de la aldosterona en la patología cardiovascular.*

sólo elimina un 5% de la fracción de Na filtrada por el glomérulo y su eficacia dependerá del papel que la aldosterona esté jugando en la retención de Na y agua. Sin embargo, la eplerenona no modifica la hemodinámica renal o la velocidad de filtración glomerular.

La aldosterona puede producir arritmias cardíacas por varios mecanismos: a) produce fibrosis intersticial, que disminuye la velocidad de propagación del impulso cardíaco y facilita la aparición de arritmias por reentrada; b) potencia las acciones cardíacas de las catecolaminas, ya que inhibe la recaptación de noradrenalina en los terminales simpáticos desde los que se ha liberado; c) en pacientes con hipertensión arterial o insuficiencia cardíaca, reduce la actividad de los baroreceptores y disminuye la variabilidad de la frecuencia cardíaca, efectos que confirman un aumento del tono simpático cardíaco; d) por último, la aldosterona produce hipopotasemia, un factor que facilita la aparición de arritmias cardíacas. En el estudio EPHEBUS (ver más adelante) la eplerenona disminuía la muerte súbita cardíaca, lo que sugiere que el fármaco exhibe propiedades antiarrítmicas. Estas propiedades han sido demostradas para la espironolactona y se traducen en una menor dispersión de la repolarización ventricular.

Efectos de la eplerenona en pacientes con insuficiencia cardíaca. En los pacientes con insuficiencia cardíaca (IC) disminuye el aclaramiento y aumenta marcadamente la expresión de la CYP11B y, por tanto, la síntesis de aldosterona. Ambas acciones explican el aumento de los niveles plasmáticos de aldosterona, que constituyen un marcador de menor supervivencia en estos pacientes. Los efectos de la eplerenona fueron analizados en el estudio EPHEsus (*Eplerenone post acute myocardial infarction heart failure efficacy and survival study*), realizado en 6.632 pacientes que habían sufrido un IM 3-7 días antes y que presentaban una disfunción ventricular sistólica (fracción de eyección del 33%). En ellos, la administración durante 16 meses de eplerenona (50 mg/día) al tratamiento estándar IECA, antagonistas de los receptores AT1 de la angiotensina II-ARAI, diuréticos, β -bloqueantes, aspirina, fármacos hipolipemiantes y reperfusión coronaria) disminuía significativamente la mortalidad total (15% en la población general y 33% en los que presentaban una menor fracción de eyección ventricular) y cardiovascular (17%), las hospitalizaciones por IC (15%) y la muerte súbita cardíaca (21%). Este estudio ha sido la base para la aprobación de la eplerenona en el tratamiento en pacientes con IC pos-IM.

NUEVOS TRATAMIENTOS DE LA INSUFICIENCIA CARDÍACA

La insuficiencia cardíaca (IC) es un grave problema sociosanitario, ya que representa la principal causa de hospitalización en pacientes de más de 65 años y casi el 2% del gasto sanitario anual en España. Su prevalencia sigue aumentando, habiéndose calculado que 50 de los 1.000 millones de personas que viven en los 47 países que forman parte de la Sociedad Europea de Cardiología presentan problemas relacionados con la IC. A pesar de que los ensayos clínicos han demostrado que los IECA, los β -bloqueantes y los antagonistas de los receptores AT1 y de los receptores para los RM han reducido en más de un 35% la mortalidad, el 50% de los pacientes con IC ha fallecido al cabo de cinco años. Este dato indica que la mortalidad a cinco años de la IC es superior a la del cáncer de colon o de próstata en el varón y al de ovario en la mujer y confirma la necesidad de disponer de nuevos fármacos para reducir o retrasar la evolución de la enfermedad.

Tratamiento de la insuficiencia cardíaca aguda

El término IC aguda se utiliza frecuentemente para designar exclusivamente a la IC aguda *de novo* o a la descompensación de la IC crónica, que se caracteriza por presentar signos de congestión pulmonar, incluido el edema pulmonar. El objetivo del tratamiento en estos pacientes es múltiple: a) mejorar los síntomas, disminuyendo la disnea y la fatiga; b) estabilizar la hemodinámica, aumentando el volumen latido y minuto cardíacos a fin de mantener una adecuada perfusión tisular y disminuir la presión capilar pulmonar; c) corregir la oliguria y la azotemia, y d) reducir la morbimortalidad del paciente (evaluada por la necesidad de tratamiento intravenoso con inotrópicos, estancias hospitalarias, rehospitalizaciones y mortalidad).

Con excepción de la digoxina, que reduce la morbilidad, pero no la mortalidad de los pacientes en ritmo sinusal, los restantes fármacos inotrópicos positivos (dopamina, dobutamina, xamoterol, ibopamina, milrinona, enoximona, vesraninona, flosequinán) aumentan su mortalidad. Ello se ha atribuido a su capacidad para aumentar los niveles intracelulares de AMPc, ya sea por incrementar la actividad de la adenilato ciclasa (agonistas β -adrenérgicos) o por inhibir su degradación (inhibidores de la fosfodiesterasa III). Este aumento en los niveles cardíacos de AMPc activa la proteína cinasa A, que fosforila-activa los canales de Ca tipo-L e incrementa la entrada de Ca a su través y la concentración intracelular de Ca libre ($[Ca]_i$). El aumento de la $[Ca]_i$ a nivel de las proteínas contráctiles incrementa la contractilidad, pero también la frecuencia cardíaca (efectos proarrítmicos), las demandas miocárdicas de O_2 (acentúan los procesos isquémicos) y los procesos de necrosis y apoptosis cardíacos que aceleran la progresión de la IC.

Levosimendán

Este fármaco se une al dominio N-terminal de la troponina C (TnC), que es el punto donde se fija el Ca para producir la respuesta contráctil, y prolonga los cambios conformacionales producidos en la TnC al aumentar la $[Ca]_i$ durante la sístole. Ello implica que para un determinado nivel de Ca intracelular el levosimendán acelera la

formación y el número de enlaces cruzados entre actina y miosina, es decir, aumenta la sensibilidad de las proteínas contráctiles por el Ca. El efecto del levosimendán está regulado por la $[Ca]_i$, de tal forma que, según disminuye ésta durante la diástole, el fármaco se disocia de la TnC; ello explica porqué, a diferencia de otros inotrópicos, el levosimendán no prolonga la relajación ventricular. Además, el levosimendán no modifica el consumo miocárdico de ATP o de O_2 , siendo la forma más eficaz, en términos energéticos, de aumentar la contractilidad.

A nivel de la célula muscular lisa vascular, el levosimendán activa los canales de K sensibles a ATP (K_{ATP}). Como consecuencia, hiperpolariza el potencial de membrana celular, disminuye la probabilidad de apertura de los canales de entrada de Ca tipo-L y aumenta la salida de Ca a través del intercambiador Na-Ca; el resultado de estos efectos es una disminución de la $[Ca]_i$ en las células musculares lisas vasculares, que se traduce en una vasodilatación arteriovenosa sistémica, pulmonar y coronaria, que disminuye la pre/poscarga.

En pacientes con IC, el levosimendán produce un aumento dosis-dependiente de la contractilidad cardíaca, el volumen latido y el volumen minuto y disminuye la presión capilar pulmonar, pero no modifica la velocidad de relajación ventricular. Este aumento de la contractilidad es aditivo con el producido por dopamina o dobutamina, pero a diferencia de lo que ocurre con estos inotrópicos, el aumento de la contractilidad ventricular producido por el levosimendán persiste en pacientes tratados con bloqueantes β -adrenérgicos.

En modelos animales de isquemia-reperfusión coronaria, el levosimendán no modifica el consumo miocárdico de O_2 , pero aumenta el flujo sanguíneo coronario, un efecto que se antagoniza con glibenclamida, un inhibidor selectivo de los canales K_{ATP} , lo que confirma su importante papel en la vasodilatación coronaria. En pacientes sometidos a angioplastia transluminal, el levosimendán también mejora la función del miocardio aturdido, reduciendo el número de segmentos acinéticos.

Administrado por vía i.v. a pacientes con IC sistólica (clase funcional III-IV), el levosimendán mejora las alteraciones hemodinámicas (aumenta el volumen minuto y disminuye la presión capilar pulmonar), la disnea y la fatiga y reduce la estancia hospitalaria y

los reingresos. En el estudio RUSSLAN, realizado en pacientes con IC pos-IM, el levosimendán producía una reducción dosis-dependiente en el riesgo combinado de empeoramiento de la IC y muerte con respecto al grupo tratado con placebo a las 6 y 24 horas de tratamiento; además, la mortalidad total era significativamente menor en el grupo activo que en el placebo, tanto a los 14 días como a los 180 días. El estudio LIDO comparó la administración de levosimendán y dobutamina en pacientes con IC descompensada. Ambos fármacos mejoraban la sintomatología, pero más pacientes alcanzaban el objetivo primario en el grupo tratado con levosimendán que con dobutamina (28% vs 15%). El seguimiento de los pacientes durante seis meses demostró que el levosimendán reducía la mortalidad y aumentaba el número de días que el paciente permanecía fuera del hospital con respecto a los tratados con dobutamina. La incidencia total de reacciones adversas, angina de pecho y taquiarritmias era mayor en el grupo tratado con dobutamina, mientras que el tratado con levosimendán presentaba más episodios de cefaleas, migraña e hipotensión arterial.

FÁRMACOS ANTIARRÍTMICOS

Desde la introducción de la quinidina en 1918 para el tratamiento de las arritmias cardíacas, todos los fármacos antiarrítmicos (FAs) se diseñaron sin conocer los cambios que las arritmias producen en el miocardio. Sin embargo, en los últimos años hemos aprendido que las arritmias cardíacas producen importantes cambios en las propiedades eléctricas, morfológicas y contráctiles del corazón, un proceso denominado *remodelado cardíaco*. A corto plazo (minutos/segundos), estos cambios son consecuencia de alteraciones en las concentraciones intracelulares de ciertos iones o en la actividad de ciertos canales y bombas iónicas, mientras que a medio plazo (horas/días), se producen cambios en la expresión de canales iónicos y receptores en la membrana del miocito cardíaco. Estos cambios modifican las propiedades electrofisiológicas cardíacas (*remodelado eléctrico*). A largo plazo (semanas/meses), el remodelado implica cambios estructurales que constituyen el sustrato anatómico que mantiene, en ocasiones, de forma permanente, la arritmia. Por ello, en la actualidad pensamos que el tratamiento antiarrítmico no debe

centrarse, como se había hecho hasta ahora, en bloquear las corrientes iónicas y/o los receptores cardiacos, sino que debe ir dirigido a modificar el sustrato arritmogénico que genera/mantiene la arritmia. Un buen ejemplo de este cambio conceptual es el tratamiento de la fibrilación auricular (FbA).

Fibrilación auricular

La FbA se caracteriza por la presencia en el electrocardiograma de una actividad auricular rápida (> 400 latidos/min.), irregular, de amplitud variable (0,2-0,5 mV) y con posible respuesta ventricular irregular. La FbA es la arritmia más frecuente y la que más consultas clínicas y hospitalizaciones ocasiona. Su prevalencia aumenta con la edad, desde un 1,5% en individuos de 50 años de edad hasta más del 16% en aquéllos de más de 80 años, y este porcentaje aumentará en los próximos años según aumentan las esperanzas de vida de la población. La FbA reduce la tolerancia al ejercicio, el volumen minuto cardíaco y la calidad de vida quintuplica la incidencia de accidentes tromboembólicos y duplica la mortalidad del paciente. Por tanto, la FbA representa un importante problema sanitario no sólo para el cardiólogo, sino para el médico general.

Mecanismos implicados en la fibrilación auricular. En condiciones normales, el impulso generado en el nodo seno-auricular difunde y despolariza las aurículas de forma uniforme en unos 40 milisegundos. En 1962, Gordon Moe propuso que la FbA implicaba la activación continua de la aurícula por múltiples frentes de onda (*multiple wavelets theory*) de longitud y dirección variables. Un concepto importante para comprender la génesis y tratamiento de la FbA es el de longitud de los frentes de onda (LO), que se define como la distancia recorrida por el impulso cardíaco durante el período refractario auricular o PRA ($LO = PRA \times \text{velocidad de conducción}$). Para que la activación auricular persista es necesario que el tiempo que el impulso tarda en recorrer el circuito sea superior al tiempo que el tejido auricular tarda en recuperar su excitabilidad, es decir, superior a la duración del PRA. Los frentes de onda que recorren en la aurícula se extinguen si el tejido auricular se encuentra en período refractario absoluto, es decir, inexcitable. Por tanto, el parámetro vulnerable de la FbA es el PRA. La coexistencia de PRA

cortos y de una velocidad de conducción intraauricular lenta, facilita el automantenimiento de la FbA, a la vez que disminuye la posibilidad de que la arritmia pueda revertirse a ritmo sinusal. Aquellas situaciones que acortan el PRA (aumento del tono vagal, hipertiroidismo, dilatación auricular), disminuyen la velocidad de conducción (fibrosis asociada a reumatismo, hipertensión arterial, valvulopatías, insuficiencia cardíaca, envejecimiento, miocarditis) o producen ambos efectos (isquemia, aumento del tono vegetativo), facilitan la aparición de múltiples circuitos de reentrada y mantienen la FbA.

En base a la hipótesis de Moe, durante más de 50 años se pensó que la FbA crónica era una arritmia por reentrada en la que el frente de onda de propagación era generado por las células auriculares que generan potenciales de acción Na-dependiente y por delante encontraba un intervalo excitable muy corto. Por ello, la reversión de la FbA a ritmo sinusal y el mantenimiento de éste se basó en la administración de FAs que bloqueaban la corriente de Na (FAs del grupo IA y IC) y/o prolongaban el PRA (Grupo IA y III); en ambos casos, el frente de onda encontraría tejido auricular inexcitable y se suprimiría la arritmia. Sin embargo, todos estos FAs presentan una pobre efectividad clínica (sólo un 50-65% de los pacientes revertidos a ritmo sinusal persisten en el mismo a los seis meses de iniciar el tratamiento) y producen una alta incidencia de reacciones adversas, en particular, taquiarritmias ventriculares mortales. De hecho, los FAs de los grupos IA y III prolongan la duración del potencial de acción (DPA) ventricular y el intervalo QT del electrocardiograma y facilitan la aparición de taquicardias polimórficas ventriculares (*torsades de pointes*) que pueden producir un síncope y muerte súbita si degeneran en fibrilación ventricular. Este es el motivo por el que muchas veces la selección del fármaco viene determinada no por su eficacia, sino por su seguridad (mayor o menor riesgo de inducir arritmias ventriculares).

Nuevos conceptos en la génesis de la fibrilación auricular. La FbA produce importantes cambios en las propiedades electrofisiológicas, estructurales y contráctiles auriculares, denominados *remodelado auricular*, que promueven su propio mantenimiento y recurrencia. La FbA produce un acortamiento no uniforme de la DPA y del PRA a cualquier frecuencia de estimulación y, posteriormente, disminuye la velocidad de conducción intraauricular (*remodelado eléc-*

trico), efectos que facilitan la coexistencia de múltiples frentes de onda y al automantenimiento de la FbA. Al cabo de varias semanas de FbA, se producen cambios estructurales en la aurícula (dilatación, fibrosis, hipertrofia, infiltración grasa, degeneración de las crestas mitocondriales, acúmulo de glucógeno, miolisis, acúmulo de glucógeno, dispersión de cromatina nuclear). Este *remodelado estructural* deprime aún más la velocidad de conducción intraauricular y asociado al remodelado eléctrico, favorece la perpetuación de múltiples frentes de reentrada de la FbA. El remodelado explica: a) por qué la FbA paroxística se hace persistente o permanente con el paso del tiempo, incluso en ausencia de cardiopatía subyacente; b) la facilidad con que la FbA reaparece tras la cardioversión a ritmo sinusal, y c) la pérdida de la eficacia de los FAs para restaurar el ritmo sinusal cuando la FbA persiste durante más de 72 horas.

Existen varias explicaciones de la pobre eficacia de los FAs para restaurar y mantener el ritmo sinusal en pacientes con FbA crónica: a) la FbA reduce la densidad de los canales de Na, Ca y K que constituyen la diana terapéutica de los FAs de los grupos I y III, razón por la que son efectivos para revertir la FbA de reciente comienzo (en las primeras 24-48 horas), pero pierden su efectividad cuando la arritmia persiste; b) Los FAs no modifican el sustrato arritmogénico, por lo que tras la cardioversión de la FbA la duración del PRA persiste acortada durante 1-2 semanas, lo que facilita la recurrencia de la arritmia.

Nuevos fármacos para el tratamiento de la fibrilación auricular. En la Tabla 4 se muestran los fármacos que se encuentran en distintas fases de desarrollo. Se han comercializado algunos que bloquean el componente rápido de la corriente rectificadora tardía de potasio (I_{Kr}). Sin embargo, los bloqueantes de la I_{Kr} presentan dos importantes desventajas: a) prolongan la DPA y el PR a frecuencias lentas, pero este efecto desaparece al aumentar la frecuencia cardíaca; este fenómeno, denominado *reverse use-dependence* disminuye su efectividad en presencia de taquiarritmias; b) Prolongan el intervalo QT del electrocardiograma, facilitando la aparición de *torsades de pointes*. También se han desarrollado nuevos FAs que bloquean selectivamente los componentes rápido (I_{Kr}) y/o lento (I_{Ks}) de la corriente rectificadora tardía o que estimulan el componente tardío de la corriente de entrada de Na o que interactúan con varios canales y receptores (Tabla 4).

TABLA 4. *Nuevos fármacos antiarrítmicos*

1.	Fármacos tipo-amiodarona: dronedarona, E-047/1, KB-130015, AT1-2041
2.	Bloqueantes selectivos de la I_{Kr} : almokalant, dofetilida, ersentilida, risotilida, sematilida
3.	Fármacos que actúan sobre diversos canales y receptores:
Ambasilida	Bloquea I_{Na} , I_{Kur} , I_{Kr} , I_{Ks} , I_{K1} e I_{CaL}
Azimilida	Bloquea I_{Kr} , I_{Ks} , I_{Na} e I_{CaL} y receptores $\beta 1$ -adrenérgicos y M2-muscarínicos
BRL-32872	Bloquea I_{Kr} e I_{CaL}
Clofilium	Bloquea I_{Ks} e I_{to}
Ersentalida	Bloquea I_{Kr} y receptores $\beta 1$ -adrenérgicos
Ibutilida	Aumenta I_{Nas} y bloquea I_{Kr}
Tedisamilo	Bloquea I_{Kr} , I_{to} e I_{KATP}
Trecetilida	Similar a ibutilida
4.	Fármacos selectivos a nivel auricular:
•	Bloqueantes selectivos de la I_{Kur} : AVE 0118, RSD1235
•	Bloqueantes de la I_{KACh}
5.	Nuevas estrategias terapéuticas dirigidas frente al sustrato arritmogénico
a)	Modulación del sistema renina-angiotensina-aldosterona
•	Inhibidores de la enzima de conversión (IECA)
•	Antagonistas de los receptores AT1 (ARAI)
•	Antagonistas de la aldosterona: eplerenona, espironolactona
b)	Bloqueantes β -adrenérgicos: bisoprolol, carvedilol, metoprolol
c)	Estatinas

Sin embargo, todos estos FAs son más efectivos para suprimir el flutter (60-80%) que la FbA (30-40%) y más efectivos también para prevenir que para terminar la FbA, hecho que podría explicarse porque la mayoría de ellos prolongan el PRA más a frecuencias cardíacas lentas que a las rápidas. Una nueva estrategia es desarrollar FAs que presenten selectividad auricular. El componente ultrarrápido de la corriente rectificadora tardía (I_{Kur}) determina la repolarización auricular, pero no la ventricular. Por tanto, los fármacos que bloquean la I_{Kur} deberían prolongar el PR auricular y podrían revertir a ritmo sinusal la FbA, a la vez que presentarían un mínimo riesgo de producir efectos proarrítmicos ventriculares. En condiciones normales, el bloqueo de la I_{Kur} en un 50% produce una mínima prolongación de la DPA auricular, ya que en estas condiciones la

corriente de entrada de Ca (I_{CaL}) desplaza la fase de meseta o plateau del potencial de acción hacia potenciales más positivos que aquellos a los que la corriente rectificadora tardía (I_K) se activa, lo que acelera la repolarización y así la DPA no se modifica. Sin embargo, la FbA disminuye la densidad de la I_{CaL} , por lo que ahora el bloqueo de la I_{Kur} desplaza el plateau a niveles de potencial de membrana a los que la activación de la I_K es menos marcada, produciéndose una prolongación de la DPA auricular. Recientemente, se ha demostrado que estos fármacos producen una prolongación más marcada de la DPA y del PRA en animales con FbA crónica que en los normales, lo que sugiere que serían más eficaces en la aurícula remodelada.

La corriente de salida de potasio sensible a acetilcolina (I_{KACH}) está presente, fundamentalmente, en la aurícula y el hallazgo de que el carbachol no pueda inducir FbA en ratones knockout para la I_{KACH} sugiere que los bloqueantes específicos de esta corriente podrían suprimir la FbA con mínimo riesgo de producir proarritmia ventricular.

Modificación del sustrato arritmogénico. Dada su reducida eficacia y el riesgo de efectos proarrítmicos de los FAs tradicionales, en la actualidad, el interés se ha desplazado hacia los fármacos capaces de inducir la regresión y/o prevenir el remodelado auricular responsable de la perpetuación de la arritmia, es decir, que inhiban el sustrato arritmogénico de la FbA. El mayor problema que conlleva el desarrollo de estos fármacos es nuestro limitado conocimiento de los mecanismos implicados en este proceso.

En pacientes con FbA crónica se produce una dilatación progresiva y un aumento de la fibrosis auricular. En modelos animales, la dilatación auricular aguda acorta el PRA, mientras que la dilatación crónica despolariza el potencial de membrana, disminuye la velocidad de conducción y aumenta la incidencia de extrasístoles auriculares, a la vez que permite la coexistencia de un mayor número de circuitos de reentrada. Por otro lado, la fibrosis intersticial que aparece en diversos procesos asociados a la FbA (valvulopatías, IC, hipertensión arterial, cardiomiopatías, envejecimiento) separa los haces de miocitos y disminuye la velocidad de conducción, lo que reduce la LO del circuito y facilita el mantenimiento de la FbA. La síntesis de colágeno por los fibroblastos está regulada por diversas vías de señalización. La mejor conocida es la de las cinasas activadas

por mitógenos (MAPKs), que incluye las cinasas activadas por señales extracelulares (Erks 1/2), la p38-MAPK y las c-Jun (JNKs). Diversos agonistas cuyos receptores están acoplados a proteínas G (AII, catecolaminas, endotelina-1), la distensión auricular, las especies reactivas de O_2 y las citocinas proinflamatorias (interleucina-1 β , TNF α) activan las MAPK e inducen la diferenciación y activación de los fibroblastos cardiacos.

Inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona. Los cardiomiocitos expresan todos los componentes del sistema. La estimulación de los receptores AT1 de la AII produce vasodilatación arteriovenosa, aumento del tono simpático central y periférico, liberación de aldosterona y vasopresina y efectos mitogénicos y proliferativos. De hecho, la AII activa las proteínas cinasas C y MAPKs y la expresión de varios factores de crecimiento (TGF β 1, PDGF, FGF) en los cardiomiocitos. Como consecuencia, estimula la hipertrofia y fibrosis intersticial y perivascular cardíaca. La AII también modula diversas corrientes iónicas (aumenta la I_{CaL} y la I_{Kr} ; inhibe la corriente transitoria de salida de potasio- I_{to} y la I_{Ks}), acortando la DPA y el PRA. Es decir, que la AII participa en el remodelado eléctrico y anatómico de la aurícula. En pacientes con FbA paroxística o crónica aumenta la expresión de la ECA y los niveles de AII; lo mismo sucede en presencia de sobrecarga de presión o de volumen, hipertrofia cardíaca, hipertensión arterial, IM o IC. Además, la dilatación cardíaca aumenta la liberación de AII que, a su vez, estimula los receptores AT1 y activa las MAPKs.

La AII, además, facilita la aparición de arritmias en el miocardio del paciente hipertenso, con IC o cardiopatía isquémica, porque: a) aumenta la frecuencia, la contractilidad, las demandas miocárdicas de O_2 , la producción de radicales libres y el tono simpático; b) produce vasoconstricción coronaria e hipopotasemia, y c) exhibe propiedades tróficas sobre los miocitos cardíacos (produce hipertrofia cardíaca) y, directamente o a través de la liberación de aldosterona, aumenta la fibrosis intersticial y perivascular cardíaca que desacopla los miocitos cardíacos y disminuye la velocidad de conducción intracardíaca.

Por todo lo anterior, sería de esperar que los fármacos que inhiben la síntesis de la AII (IECAs) o bloquean sus acciones mediadas a través de los receptores AT1 (ARAII), podrían representar un nue-

vo abordaje del remodelado auricular y una nueva estrategia en el tratamiento y profilaxis de la FbA, particularmente en pacientes con hipertensión arterial, IC o dilatación auricular. Además, dado que la ECA es idéntica a la kininasa II, enzima que inactiva a la bradicinina, los efectos cardioprotectores de los IECA podrían deberse a un aumento en los niveles tisulares de cininas, que inhiben la fibrosis y la hipertrofia auriculares y aumentan la liberación endotelial de factores vasodilatadores y antiproliferativos (NO y prostaciclina).

En un modelo de FbA e IC inducido por sobreestimulación auricular, el enalaprilato disminuye los niveles auriculares de AII y la expresión de los receptores AT1 y de las MAPKs, así como la fibrosis auricular, efectos que se acompañaban de una mejoría de la velocidad de conducción y de la duración de la FbA. Por otro lado, captopril y candesartán previenen el acortamiento de la DPA producido por la AII o tras estimulación auricular rápida. En pacientes con hipertensión, IM o IC, los IECA revierten la hipertrofia y fibrosis cardíacas, inhiben el tono simpático y por su acción vasodilatadora arteriovenosa reducen la dilatación auricular; además, disminuyen la presión intraauricular y la frecuencia de los latidos prematuros auriculares y administrados antes de la cardioversión disminuyen las recurrencias de la FbA. También reducen la incidencia de arritmias que aparecen en pacientes con insuficiencia cardíaca moderada-grave (clase funcional III-IV) y la hipertrofia cardíaca (asociada a hipertensión arterial o cardiopatías). De hecho, los IECA disminuyen la reaparición de FbA tras cardioversión eléctrica y reducen su incidencia en pacientes con disfunción ventricular pos-IM. Estas acciones antiarrítmicas serían debidas a la capacidad de los IECA para: a) reducir la tensión parietal cardíaca, las demandas miocárdicas de O_2 (reducen pre y poscarga) y el tono simpático; b) inhibir las acciones tróficas de la AII (disminuyen la hipertrofia miocitaria, la fibrosis y la dilatación cardíaca y mejoran la función auricular); c) actuar como barredores de radicales libres en el miocardio isquémico aumentando los niveles de NO, y d) aumentar la producción de cininas, que incrementan el flujo coronario y la captación de glucosa y reducen la pérdida de K y de ATP por la célula cardíaca durante la isquemia; además, aumentan la liberación de PGI_2 y de NO, que ejercen potentes acciones vasodilatadoras coronarias, antiarrítmicas, antiagregantes plaquetarias y antimitogénicas.

Los efectos beneficiosos de los ARAII son atribuidos al bloqueo de los receptores AT1, a la estimulación de los receptores AT2 (lo que produce efectos vasodilatadores y antiproliferativos) y al bloqueo de diversas corrientes de salida de potasio, lo que prolongaría el PRA y podría suprimir la FbA. Recientemente, se ha demostrado que el irbesartán reduce las recurrencias poscardioversión de la FbA en pacientes tratados con amiodarona y el análisis de diversos estudios realizados en pacientes con IC ha permitido demostrar que losartán (estudio LIFE), valsartán (VALHEFT) y candesartán (CHARM) también reducen la incidencia de FbA en esta población.

Sistema nervioso autónomo. La estimulación rápida auricular se acompaña de una distribución nonuniforme de los terminales nerviosos y de los receptores simpáticos y/o auriculares, lo que se traduce en un acortamiento no uniforme del PRA y podría participar en la dilatación, hipertrofia y fibrosis auriculares que facilitan la aparición y/o el mantenimiento de la FbA. Es decir, que el aumento del tono simpático también está implicado en los remodelados eléctrico y estructural auriculares. A su vez, la estimulación β -adrenérgica aumenta la frecuencia de disparo de las células marcapaso auriculares al incrementar la I_{CaL} y la corriente marcapaso (I_f) y acorta el PRA al aumentar la I_{Kur} e I_{Ks} de la corriente rectificadora tardía de potasio. Los bloqueantes β -adrenérgicos controlan la frecuencia cardíaca durante la FbA y pueden ser útiles en algunas formas de FbA paroxística asociadas a un aumento del tono simpático (poscirugía cardíaca, hipertiroidismo). De hecho, disminuyen la incidencia de FbA en pacientes hipertensos.

PRÓTESIS ENDOVASCULARES O STENTS

Muchas de las lesiones aterotrombóticas responsables de los síndromes coronarios agudos (angina inestable, IM), de accidentes cerebrovasculares y de vasculopatías periféricas son debidas a placas de ateroma que ocluyen la luz en un punto muy determinado. Hasta fechas recientes, el tratamiento de estas lesiones consistía en la dilatación de la lesión (angioplastia) o en la colocación de una prótesis metálica endovascular («stent»), que permite dilatar el vaso previamente estenosado y mantener un flujo sanguíneo adecuado y la admi-

nistración de fármacos hipolipemiantes, anticoagulantes, antiagregantes o vasodilatadores. Sin embargo, muchas veces no es posible alcanzar las dosis adecuadas de algunos fármacos, ya que se producen reacciones adversas importantes (hemorragias por anticoagulantes o antiagregantes); por otro lado, en casi un 50% de los pacientes la arteria previamente dilatada vuelve a estrecharse (reestenosis). Una solución a este problema ha sido la reciente introducción de *stents recubiertos* con fármacos que actúan directamente en el punto de la lesión ateromatosa. Ello permite localizar la acción del fármaco en el punto de lesión, evitando sus acciones sistémicas y prevenir la reestenosis.

La construcción de un *stent* liberador de fármacos incorpora al agente farmacológico en un polímero o matriz (*carrier*) que cubre el *stent* metálico y libera de forma controlada dicho fármaco. El *stent* constituye un reservorio ideal para la liberación local del fármaco, proporcionando una distribución uniforme del mismo a nivel de la lesión. El *polímero* o *carrier*, que debe ser bio y vascular compatible, no trombogénico y no corrosivo, proporciona una cinética de liberación constante y controlada del agente a lo largo del tiempo. El fármaco debe ser muy lipofílico y no debe perder su actividad cuando se incorpora en el polímero.

En la actualidad, disponemos de *stents* recubiertos de diversos fármacos antiproliferativos: a) sirolimus, un macrólido producido por el *Streptomyces hydropiscus*, con propiedades inmunodepresoras y antiproliferativas. Penetra fácilmente en la célula por difusión a través de la membrana celular. En el citoplasma se une con gran afinidad a una inmunofilina, proteína captadora FK-12 (FK Binding Protein-12, FKBP-12), formando un complejo (FKBP-rapamicin) que se une a mTOR (mammalian target of rapamycin, mTOR), una cinasa relacionada con la PI3K e inhibe su actividad, deteniendo la proliferación de las células musculares lisas vasculares en la etapa tardía de la fase G1. Sin embargo, el sirolimus no interfiere en el crecimiento de las células endoteliales, permitiendo una reendotelización normal del sitio de la lesión; b) El paclitaxel, un taxano que se une de forma reversible a la proción N-terminal de la β -tubulina de los microtúbulos, favoreciendo la polimerización de la tubulina en microtúbulos estables que carecen de la flexibilidad necesaria para participar en la proliferación y la migración celulares; c) La actinomicina D, un antibiótico de la familia de los cromopéptidos, que se fija selectivamente al

ADN e inhibe la síntesis de ARN dirigida por el ADN y produce la rotura de cadenas de ADN, posiblemente por inhibir la topoisomerasa II. También se han utilizado para recubrir los stents análogos de sirolimus (*Everolimus*, *ABT 578*), batimastat (inhibidor de las MMP), antiinflamatorios (dexametasona), antitrombóticos (heparina), antagonistas de la glicoproteína IIb/IIIa, dadores de óxido nítrico o estradiol, con resultados muy discutibles.

Como cualquier otro tratamiento, el stent también presenta diversas complicaciones: a) *trombosis*, ya que se trata de un cuerpo extraño, pudiendo producirse una interacción entre él y los componentes de la sangre. Para evitarlo se dispone de stents recubiertos con heparina, fibrina, polímeros sintéticos inertes y fosforilcolina o con células endoteliales, algunas manipuladas genéticamente; b) Reestenosis del stent. La proliferación e hiperplasia de la neoíntima persisten con el stent e incluso pueden ser estimuladas por éste. Para prevenir la reestenosis se ha recurrido al recubrimiento del stent con sustancias biodegradables, como el ácido poliláctico al que pueden añadirse agentes farmacológicos, aunque la braquiterapia puede reducir este efecto adverso de la aplicación del stent; c) Hemorragias en el sitio de la punción, desprendimiento y embolización del stent, perforación del vaso, infecciones.

CONCLUSIONES

Las enfermedades cardiovasculares constituyen la principal causa de mortalidad en nuestra sociedad y su incidencia seguirá aumentando dada la mayor longevidad de la población y el incremento de factores de riesgo (hipertensión, dislipemia, obesidad, diabetes, sedentarismo, mala alimentación). Ello exige disponer de fármacos no sólo más eficaces, sino más seguros y más fáciles de administrar (no podemos olvidar que se trata de enfermedades crónicas) que los actualmente disponibles. La seguridad es el gran caballo de batalla. Baste con pensar en los fármacos que han sido retirados del mercado por prolongar el intervalo QT del electrocardiograma o el aumento de morbilidad cardiovascular producido por los antiarrítmicos, inotrópicos positivos, inhibidores de la COX-2 o algunos nuevos antitumorales, para darnos cuenta de que el papel de los

nuevos fármacos sólo podrá conocerse tras realizar ensayos clínicos controlados a largo plazo, en los que el objetivo primario sea la morbimortalidad cardiovascular.

BIBLIOGRAFÍA

Fármacos hipolipemiantes

- BONETTI, P. O.; LERMAN, L. O.; NAPOLI, C. y LERMAN, A. (2003): Statin effects beyond lipid lowering-are they clinically relevant? *Eur. Heart J.* 24: 225-248.
- CHEUNG, B. M.; LAUDER, I. J.; LAU, C. P. y KUMANA, C. R. (2004): Meta-analysis of large randomized controlled trials to evaluate the impact of statins on cardiovascular outcomes. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 57: 640-651.
- Cholesterol Treatment Trialist's Collaborators (2005): Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet.* 366: 1267-1278.
- DARKES, M.; POOLE, R. y GOA, K. EZETIMIBE (2003): *Am. J. Cardiovasc. Drugs.* 3: 67-76.
- DAVIDSON, M. H. y TOTH, P. P. (2004): Comparative effects of lipid-lowering therapies. *Prog. Cardiovasc. Dis.* 47: 73-104.
- DAVIGNON J. (2004): Beneficial cardiovascular pleiotropic effects of statins. *Circulation.* 109 (Suppl 1): III 39-43.
- DEAN, B. B.; BORENSTEIN, J. E.; HENNING, J. M.; KNIGHT, K. y MERZ, C. N. B. (2004): Can change in HDL-cholesterol reduce cardiovascular risk? *Am. Heart J.* 147: 966-976.
- ESC COMMITTEE FOR PRACTICE GUIDELINES (2003): To improve the quality of clinical practice and patient care in Europe. 3rd. Joint European Societies' Task Force on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. 1-26.
- LIMA, J.; FONOLLOSA, V. y CHACON, P. (2005): Selective cholesterol absorption inhibition as a new prospect in treatment of hypercholesterolemia. *Med. Clin. (Barc)* 125: 16-23.
- McKENNEY, J. M. (2005): Pharmacologic options for aggressive low-density lipoprotein cholesterol lowering: benefits versus risks. *Am. J. Cardiol.* 96 (4A: 60E-66E).
- TOTH, P. (2004): High-density lipoprotein and cardiovascular risk. *Circulation* 109: 1809-1812.
- VAN DER STEEG, W. A.; KUIVENHOVEN, J. A.; KLERKX, A. H.; BOEKHOLDT, S. M.; HOVINGH, G. K. y KASTELEIN, J. J. (2004): Role of CETP inhibitors in the treatment of dyslipidemia. *Curr. Opin. Lipidol.* 15: 631-636.

Aldosterona y Eplerenona

- GARTHWAITE, S. M. y McMAHON, E. G. (2004): The evolution of aldosterone antagonists. *Mol. Cell. Endocrinol.* 217: 27-31.

- JENNINGS, D. L.; KALUS, J. S. y O'DELL, K. M. (2005): Aldosterone receptor antagonism in heart failure. *Pharmacotherapy*. 25: 1126-1133.
- KEATING, G. M. y PLOSKER, G. L. (2004): Eplerenone: a review of its use in left ventricular systolic dysfunction and heart failure after acute myocardial infarction. *Drugs*. 64: 2689-2707.
- NÚÑEZ FERNÁNDEZ, L. y TAMARGO MENÉNDEZ, J. L. (2005): Propiedades farmacológicas de la eplerenona. En: EDM: Evaluación del Medicamento. Eplerenona. Ed. Scientific Communication Management, S. L. Madrid. 5-25.
- PITT, B.; REMME, W.; ZANNAD, F.; NEATON, J.; MARTINEZ, F.; RONIKER, B.; BITTMAN, R.; HURLEY, S.; KLEIMAN, J. y GATLIN, M. (2003): Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study Investigators. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* 348: 1309-1321.
- ROCHA, R.; RUDOLPH, A. E.; FRIERDICH, G. E.; NACHOWIAK, D. A.; KEKEC, B. K.; BLOMME, E. A. et al. (2002): Aldosterone induces a vascular inflammatory phenotype in the rat heart. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 283: H1802-H1810.
- RUDOLPH, A. E.; ROCHA, R. y McMAHON, E. G. (2004): Aldosterone target organ protection by eplerenone. *Mol. Cell. Endocrinol.* 217: 229-238.
- ROSSI, G.; BOSCARO, M.; RONCONI, V. y FUNDER, J. W. (2005): Aldosterone as a cardiovascular risk factor. *Trends Endocrinol. Metab.* 16: 104-107.
- STRUTHERS, A. D. y MACDONALD, T. M. (2004): Review of aldosterone- and angiotensin II-induced target organ damage and prevention. *Cardiovasc. Res.* 61: 663-670.
- TAMARGO, J.; CABALLERO, R.; GÓMEZ, R. y DELPÓN, E. (2003): Farmacología clínica de las estatinas. *Rev. Esp. Cardiol.* 3 (Supl C): 2C-13C.

Insuficiencia cardíaca aguda y Levosimendan

- FOLLATH, F.; CLELAND, J. G.; JUST, H.; PAPP, J. G.; SCHOLZ, H.; PEUHKURINEN, K.; HARJOLA, V. P., et al.: Steering Committee and Investigators of the Levosimendan Infusion versus Dobutamine (LIDO) Study (2002). Efficacy and safety of intravenous levosimendan compared with dobutamine in severe low-output heart failure (the LIDO study): a randomised double-blind trial. *Lancet*. 360: 196-202.
- GHEORGHIADÉ, M.; TEERLINK, J. R. y MEBAZAA, A. (2005): Pharmacology of new agents for acute heart failure syndromes. *Am. J. Cardiol.* 96 (6A): 68G-73G.
- INNES, C. A. y WAGSTAFF, A. J. (2003): Levosimendan: a review of its use in the management of acute decompensated heart failure. *Drugs*. 63: 2651-2671.
- LÓPEZ-SENDÓN, J. y TAMARGO, J. (2004): Bases y evidencias clínicas de los efectos de los nuevos tratamientos farmacológicos en la insuficiencia cardíaca. *Rev. Esp. Cardiol.* 57: 447-464.
- MOISEYEV, V. S.; PODER, P.; ANDREJEVS, N., et al.: RUSSLAN Study Investigators (2002): Safety and efficacy of a novel calcium sensitizer, levosimendan, in patients with left ventricular failure due to an acute myocardial infarction. A randomized, placebo-controlled, double-blind study (RUSSLAN). *Eur. Heart J.* 23: 1422-1432.

- NIEMINEN, M. S.; BOHM, M.; COWIE, M. R.; DREXLER, H.; FILIPPATOS, G. S.; JONDEAU, G., et al.: ESC Committee for Practice Guideline (CPG) (2005). Executive summary of the guidelines on the diagnosis and treatment of acute heart failure: the Task Force on Acute Heart Failure of the European Society of Cardiology. *Eur. Heart J.* 26: 384-416.
- PITT, B.; REMME, W.; ZANNAD, F.; NEATON, J.; MARTINEZ, F.; RONIKER, B., et al. (2003): Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* 348: 1309-1321.

Fibrilación auricular

- ALLESIE, M.; BOYDEN, P.; CAMM, J., et al. (2001): Pathophysiology and prevention of atrial fibrillation. *Circulation.* 103: 769-777.
- FUSTER, V.; RYDÉN, L. E.; ASINGER, R. W., et al. (2001): ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: Executive summary. *J. Am. Coll. Cardiol.* 38: 1231-1265.
- NATTEL, S.; LI, D. y YUE L. (2000): Basic mechanism of atrial fibrillation. Very new insights into very old ideas. *Annu. Rev. Physiol.* 62: 51-77.
- NATTEL, S. (2002): New ideas about atrial fibrillation 50 years on. *Nature.* 415: 219-226.
- NATTEL, S.; KHAIRY, P.; ROY, D., et al. (2002): New approaches to atrial fibrillation management: a critical review of a rapidly evolving field. *Drugs.* 62, 2377-2397.
- SINGH, B. (1999): Current antiarrhythmic drugs: an overview of mechanisms of action and potential clinical utility. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 10: 283-301.
- TAMARGO, J.; CABALLERO, R. y DELPÓN, E. (2004): Pharmacological approaches in the treatment of atrial fibrillation. *Curr. Med. Chem.* 11: 13-28.
- TAMARGO, J. (2000): A review: Drug-induced torsades de pointes: from molecular biology to bedside. *Jap. J. Pharmacol.* 83: 1-19.
- TAMARGO, J. y ALMENDRAL, J. (1999): Pharmacologic Treatment of Arrhythmias. En: Cardiology. Eds. Dalla Volta, S.; Bayés, A.; Brochier, M.; Dienstl, F.; Jezek, V.; Mortensen, S.; Poole-Wilson, P.; Braunwald, E. McGraw-Hill, Londres: 255-262.

Stents

- BAVRY, A. A.; KUMBHANI, D. J.; HELTON, T. J. y BHATT, D. L. (2005): What is the risk of stent thrombosis associated with the use of paclitaxel-eluting stents for percutaneous coronary intervention?: a meta-analysis. *J. Am. Coll. Cardiol.* 45: 941-946.
- BHARGAVA, B.; KARTHIKEYAN, G. A. S.; ABIZAID, A. S. y MEHRAN, R. (2003): New approaches to preventing restenosis. *Br. Med. J.* 327: 274-279.
- GERSHLICK, A. H. (2005): Drug eluting stents in 2005. *Heart.* 91 (Suppl 3): 24-31.
- SCHWARTZ, R. S.; CHRONOS, N. A. y VIRMANI, R. (2003): Preclinical restenosis models and drug-eluting stents: still important, still much to learn. *J. Am. Coll. Cardiol.* 44: 1373-1385.

- SOUSA, J. E.; SERRUYS, P. W. y COSTA, M. A. (2003): New frontiers in cardiology: drug-eluting stents: part II. *Circulation* 107: 2383-2389.
- TANABE, K.; REGAR, E.; LEE, C. H.; HOYE, A.; VAN DER GIESSEN, W. J. y SERRUYS, P. W. (2004): Local drug delivery using coated stents: new developments and future perspectives. *Curr. Pharm. Des.* 10: 357-367.
- WOODS, T. C. y MARKS, A. R. (2004): Drug-eluting stents. *Annu. Rev. Med.* 55: 169-178.